

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-368321

(43)Date of publication of application : 21.12.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/34

A61K 47/30

(21)Application number : 03-173090

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 17.06.1991

(72)Inventor : YANO YOSHIKI
MASUDA SHIGEKI
HIDAKA TAKAYOSHI

(54) COATING MATERIAL DISINTEGRATING IN LARGE INTESTINE AND DRUG CAPABLE OF DISINTEGRATION IN LARGE INTESTINE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject drug capable of disintegration in the large intestine, almost free from absorption or decomposition in the stomach or the small intestine, capable of specifically transferring a high-concentration drug to the large intestine, reducing the amount of the drug administrated and reducing side effects therefor and showing an improved biological utilization.

CONSTITUTION: A drug capable of efficiently transferring a medical component to the large intestine while preventing absorption and decomposition thereof in the stomach or the small intestine and capable of disintegration in the large intestine by coating a drug with a coating material composed mainly of shellac known as an enteric coating material capable of disintegration in the small intestine so that the weight increase due to coating may be 20-40wt.% (In the case of tablet, thickness of coating layer is about 150-250 μ m) and suitably controlling the coating weight. In addition, a water-insoluble polymer such as ethylcellulose, conventional additives for medical preparation, e.g. a plasticizer or an absorbefacient other than shellac can be mixed in the above-mentioned coating material.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection].

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-368321

(43) 公開日 平成4年(1992)12月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/34		7329-4C		
47/30	D	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平3-173090	(71) 出願人	000000941 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(22) 出願日	平成3年(1991)6月17日	(72) 発明者	矢野 嘉昭 兵庫県加古川市神野町石守462-22
		(72) 発明者	増田 茂樹 兵庫県高砂市高砂町沖浜町2-63
		(72) 発明者	日高 隆義 兵庫県神戸市垂水区本多町2丁目21-8
		(74) 代理人	弁理士 細田 芳徳

(54) 【発明の名称】 大腸崩壊性コーティング剤および大腸崩壊性製剤

(57) 【要約】

【構成】本発明は、シェラックを主成分とする大腸崩壊性コーティング剤及び該コーティング剤を用いてコーティングによる重量増加が20～40%となるように被覆された大腸崩壊性製剤に関する。

【効果】本発明のコーティング剤で被覆した製剤は、コーティング量（コーティング層の厚さ）を適宜調整することにより、薬物の小腸での吸収、分解がほとんどなく、大腸へ高濃度で特異的に送達することができる。従って、薬剤の投与量を減少させることができ、また副作用の少ない生物学的利用率の改善された製剤を提供できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シェラックを主成分とする大腸崩壊性コーティング剤。

【請求項2】 請求項1記載のコーティング剤を用いてコーティングによる重量増加が20～40%となるように被覆された大腸崩壊性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、大腸内での薬物の吸収を目的とした経口剤の大腸崩壊性コーティング剤および該コーティング剤によって被覆された大腸崩壊性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】 従来より、ペプチドや蛋白質を有効成分とする製剤は、これを経口投与した場合、胃内の酸や消化酵素により分解を受けやすいため、主として注射剤として使用されてきている。そこで、近年、医療技術の進歩に伴い、これらを経口化することが要求されてきている。しかし、経口投与されたペプチドや蛋白質は、それを含有する製剤が腸溶コーティングを施した製剤であっても小腸内のペプチダーゼ等の消化酵素により分解され失活しやすいため、極端に生物学的利用率が低いのが実情である。そこで、消化酵素の局在性が低い大腸（盲腸、結腸、直腸）での吸収が可能であれば、極めて有利となることが予想される。しかし、従来より経口投与された薬剤は、被覆しているコーティング剤が胃や小腸で吸収され、あるいは分解されて小腸下部や大腸、直腸へはほとんど到達せず、また仮に到達しても吸収されないというのが一般的な考えであった。

【0003】 しかし、最近、大腸部位での吸収に関する研究が活発に進められ、大腸に薬剤が到達すれば吸収されるという知見が得られてきた。例えばインシュリンは、カプセル内に封入して経口投与することにより、十二指腸、空腸、回腸のみならず、結腸部位での吸収性が確かめられている (Dange, C. et al; J. controlled Release, 13, 233, 1990)。また、他のペプチドや蛋白質についてもいろいろな方法論で大腸での吸収性の検討が試みられてきている。

【0004】 小腸下部や大腸へ薬剤を送達させる方法として、古くは製剤の消化管内移動に伴う被膜の浸食およびpHの上昇による被膜の溶解性を利用して製剤中の薬剤が放出されるように考案された腸溶製剤が知られている。例えば、pH7以下の胃液および腸液中においては不溶性であるが、結腸液中において浸食されるかまたは可溶性であるメタクリル酸およびメタクリル酸エステル

2

の日内変動や食事の影響が大きく、また固体差も大きく、小腸上部で吸収されたり、反対にその製剤が崩壊されずに排泄されることがあり、満足されるものではない。

【0005】 また、大腸内の細菌により代謝を受けることがよく知られているセルロース類は、大腸分解性高分子としての要件を備えており、これを利用する試みも知られているが、分解速度の制御が容易でないという問題点等が指摘されている。また近年、腸内細菌によるアゾ基の代謝に着目し、エチレン性不飽和モノマーからなる重合体を主鎖としたアゾポリマー（米国特許第4663308号）や主鎖内にアゾ基を含有するポリウレタン（特開平3-7718号）等が分子設計されてきているとはいうものの、溶媒に対する溶解性が低かったり、被膜性に欠けたり、放出速度の制御等に難点があったり、またポリマー自体アゾ化合物特有の着色がみられる等の問題点を有し、未だ実用化への難点が指摘されている。

【0006】 また、薬剤に化学的修飾を行なったプロドラッグが考案されたりもしているが、やはり小腸上部で吸収されたり、大腸へ高濃度に送達するには高投与量を余儀なくされたり、修飾された基が代謝され遊離することによりその毒性に由来する副作用が出現したりする等、医療上満足されるものではない。例えばサリチルアゾスルファピリジンは5-アミノサリチル酸のプロドラッグとして投与されても、消化管内で代謝されて毒性を有するスルファピリジンが遊離し、その毒性に由来する副作用が現れることが報告されている (International Pharmacy Journal 1(6), 223-226 (1987))。

【0007】 このように大腸への特異的な送達を果たすためには、前記のように消化管pHの上昇を利用したコーティング基剤の活用、大腸内での代謝の大部分を担っている腸内細菌による特異的な代謝を利用した被膜高分子コーティング基剤の活用、またプロドラッグによる方法など種々のものが考えられ、いろいろな基剤（製剤用補助剤）の分子設計、送達システム設計が工夫されているが、未だ実用化には至っていない。

【0008】 一方、天然樹脂のシェラックは、熱硬化性樹脂であり、耐油性、電気的に不導体、耐摩耗性、光沢性、防湿性等の種々の特性を有することから古くから光沢剤、コーティング剤などの用途に使用されている。医薬用途においては、「日本薬局方精製セラック」、「日本薬局方白色セラック」として、錠剤、糖衣錠、カプセルなどへのコーティング剤として使用されている。これはシェラックが前記のように非常に優れた防湿性を持ち、非常に良好な密着性と光沢を有し、空気や湿度を遮断して内部薬品の品質を保持し、酸に溶け難く、アルカリに容易に溶解すること等の性質を利用したものである。このようなシェラックを用いてのコーティングは、その性質から糖衣錠の下地、仕上げコーティング（光沢

3

化剤)として、またエンテリックコーティング用等として用いられている。

【0009】このエンテリックコーティングとは、胃では崩壊されず腸で崩壊させることを目的とするものであるが、従来からのエンテリックコーティングは腸の中でも小腸での崩壊を目的としているものであって、大腸での崩壊を目的とするものではない。即ち、ここでいうエンテリックコーティングとは、口腔、食道はもちろん、胃でも溶けることなく小腸へ到達してから溶けるコーティングであって、胃内では少なくとも2時間は過保護皮膜としての機能を保持し、小腸内では60分以内、好ましくは15分あるいはそれ以下で溶解または崩壊するようなコーティングと一般に理解されている。

【0010】今日、このような目的を果たすために、セルロース・アセテート・フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート、アクリル酸を含む共重合体およびカルボキシメチルエチルセルロースなどのコーティング基剤が実用化されている。これらの基剤に有機溶媒を加えて液状とし(アクリル酸共重合体の場合は水中懸濁液の形で)、さらに可塑剤などを加えてコーティング液とし、これを錠剤や顆粒剤などにスプレーコーティングして、腸溶性コーティング層を形成させることは、周知の通りである。従って、エンテリックコーティングの厚さは、そのコーティング基剤の持つ機能性によって多少違いはあるものの、一般には約100 μ m以下の厚さである。例えば、オイドラギット系のものであれば約15~30 μ m程度である。通常、シェラックを主成分としてエンテリックコーティングする場合もコーティングによる重量増加が約10~20% (厚さでは約20~100 μ m)となるようにコーティングされ、小腸での崩壊に適した調製がなされている。

【0011】このように従来より知られているエンテリックコーティング剤は、主として小腸崩壊性ののものであって大腸崩壊性のものではない。しかしながら、前記のように大腸に特異的に薬剤を送達させる技術が確立できれば、胃内の酸あるいは小腸内の蛋白質分解酵素等による分解が回避され、さらに吸収促進剤と組み合わせることで投与量を減少させるメリットが期待され、生理活性ペプチドや蛋白質の経口化が実現できる。そこで、近年、当業界では有効な大腸崩壊性コーティング剤およびそのようなコーティング剤で被覆された大腸崩壊性製剤の開発が期待されているのが実情である。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、前記課題を解決するために鋭意検討した。その結果、小腸崩壊性のエンテリックコーティング剤として知られるシェラック(shellac)を用いてそのコーティング量を調整することにより、意外にも大腸内での製剤の物理的崩壊度を調整できること、さらにこれを利用してシェラックを単独または水溶性ポリマー等と共に大腸で崩壊するように適

4

当な厚さにコーティングすることにより、小腸内で水分吸収による膨潤崩壊を招くことなく薬剤を大腸へ効率良く送達させることが可能となることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】即ち、本発明の要旨は、シェラックを主成分とする大腸崩壊性コーティング剤及び該コーティング剤を用いてコーティングによる重量増加が20~40%となるように被覆された大腸崩壊性製剤に関する。本発明におけるシェラックは、前記のような「日本薬局方精製セラック」、「日本薬局方白色セラック」が用いられる。シェラックの性質は前記のように種々知られているが、本発明においては中でも酸に溶け難く、アルカリに容易に溶解するという特性に加えて特に防湿性が非常に優れている点を利用したものである。この点からみて、前記のような既存の大腸崩壊性腸溶コーティング基剤、例えばメタクリル酸コポリマー系(商品名Eudragit)やセルロース系(商品名CAP、HPMCP等)等とは作用の特性が異なるものである。

【0014】本発明においては原理的には消化管pHとコーティング量(コーティング層の厚さ)に依存して極めて効果的に薬剤を大腸に送達できることにあるといえるが、さらにシェラックの防湿性の性能に着目することにより、極めて精度高く製剤を大腸に送達し、その部位で崩壊させることを可能とするものである。即ち、後述の実験例においても示されるように、本発明のコーティング剤は、シェラックの単なるpH上昇による被膜の溶解性のみを利用したものではなく、その優れた防湿性から腸管内での吸水による製剤の物理的崩壊を防止し、大腸に送達されてはじめてそのpHに依存して溶解するようにしたものである。これは、小腸内でpHに依存した溶解がなくても、製剤が吸水して物理的に崩壊したのでは、大腸までの送達が困難となるからである。

【0015】本発明の大腸崩壊性コーティング剤は、シェラックを適当な溶媒例えば、塩化メチレン、アセトンおよびエタノールまたはこれらの2種以上の混液に溶解して調製することができる。本発明のコーティング剤には所望によりシェラックだけでなく、水不溶性ポリマー、例えば、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマー等を混合してもよい。またポリエチレングリコールや酸化チタン、タルク等の可塑剤や、吸収を高めるために界面活性剤やサリチル酸類等の吸収促進物質等の医薬製剤上の通常の添加剤を混合してもよい。シェラックとしては、例えば「日本薬局方精製セラック」、「日本薬局方白色セラック」等を用いることができるが、シェラックであれば特に限定されるものではない。コーティング液中のシェラックの濃度は、通常5~30%程度で好ましくは10~20%程度である。5%よりも低濃度であるとコーティング操作時間が長くなり過ぎて現実的でなく、また30%を超えると濃度が高すぎて粘性等の物性上の問題がocこり、操作性に支障がでてくるので好ま

しくない。

【0016】本発明の大腸崩壊性製剤は経口投与用固形製剤表面に本発明のコーティング剤を用いてパンコーティング法、流動コーティング法等の通常的手段によりコーティングすることにより得られる。また、シェラックと薬物を前記と同様の適当な溶媒で溶解または懸濁混和し、フィルム成形器で常法に従いフィルムを作成後、このフィルムを微粉砕し、カプセル等に充填して用いることもできる。このときも所望により、フィルム作成時に前記と同様の水不溶性ポリマーや、エンテリックポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等を混合してもよい。また、前記と同様の可塑性剤や吸収促進物質等の医薬製剤上の通常の添加剤を混合してもよい。本発明に用いられる経口投与用固形製剤としては、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、ハードカプセル剤、ソフトカプセル剤などが挙げられ、特に制限されるものではない。

【0017】本発明の大腸崩壊性製剤はヒトに限らずウシやウマ等の家畜類にも投与されうる。従って、薬剤を大腸に特異的に到達させるためのコーティング量（コーティング層の厚さ）は、投与される対象によって適宜調整されるが、その量は、腸管内での防湿に適した範囲に調整される。これはシェラック単独の場合には重量で約20～40%程度の重量増加になるようにコーティングされる。これをコーティング層の厚さからみた場合、例えば錠剤の場合、通常約150～250 μ m程度の範囲の厚さであればよい。このようにコーティングすることにより服用した錠剤が結腸に到達するまでの約5時間以上崩壊することなく有効成分を錠剤中に保護することができる。

【0018】本発明に用いる薬物は、大腸内へのターゲットイングを目的とするものであれば、特に制限されることはなく、いずれであっても使用できる。例えば、吸収改善を目的とするインシュリン、パソプレッシン、インターフェロン、インターロイキン、コロニー刺激因子、エリスロポエチン、カルシトニン、スーパーオキシドジスムターゼ等の生理活性ペプチドやブレドニゾン、サラゾピリンなどの潰瘍性大腸炎等の大腸で薬効を発揮する必要がある薬物等が例示される。

【0019】

【実施例】以下、実施例、比較例および実験例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

錠剤の調製

実験例に用いた錠剤は、次のようにして調製した。即ち、分子量の異なる数種類の色素類、例えばブルーデキストラン（分子量2,000,000）、デキストラン（分子量50,000～70,000）、アルシアンブルー（分子量1298）、アニリンブルー（分子量737）、メチレンブルー（分子量319）を各々2%含み、ステアリン酸マグネシウム3%、アビセル87%よりなる径4mmのミニ錠剤を打錠機（畑鉄工所HUT型）を用いて打錠、調製した。

【0020】実施例

10 日本薬局方白色セラックをエタノールに溶解して調製した10%コーティング液を調製した。次いでこれを用いてパンコーティング法により前記のようにして調製したミニ錠剤をコーティングし、フィルムコーティングミニ錠剤を調製した。コーティング量はコーティングによる重量増加（%）を種々変えることによりコーティング層の厚さの異なる製剤を調製した。

【0021】比較例

対照としてpH5～5.5で溶解する性質を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（エタノール/塩化メチレン（1:1）混液に溶解し、10%コーティング液を調製した。次いで実施例1と同様にしてコーティングによる重量増加（%）の異なるフィルムコーティングミニ錠剤を作製した。

【0022】実験例

実施例および比較例で得たコーティングミニ錠剤をラットに十二指腸内投与を行ない、小腸を経た内容物中の錠剤の状態を観察できるように手術によりバイパスを作り評価するとともに、小腸から大腸を経た内容物（糞）中の錠剤の状態を観察することで、錠剤の崩壊の程度を評価した。その結果を表1および表2に示したが、本発明のコーティング剤でコーティングしたミニ錠剤は、コーティング量（コーティング層の厚さ）を調整することにより、小腸崩壊性、大腸崩壊性、未崩壊の3種の評価が得られた。即ち、コーティングによる重量増加が少ないと防湿性が充分でないため錠剤が物理的に崩壊し、多過ぎるとpHに依存した溶解もなされないまま排出されるものと判断され、腸管内での防湿に適した所定の量をコーティングすることにより、大腸崩壊性製剤を調製できることが明らかとなった。一方、比較例でのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを基剤とするコーティングミニ錠剤は、いずれにおいても小腸崩壊性であった。

【0023】

【表1】

【0024】

表 1

厚さ (μ m)	小腸バイパス 内容物中の状態	小腸から大腸 を経て内容物 (糞)中の状態	コーティング 評価	コーティング による重量増 加(%)
45~50	錠剤の形状を留めず 内容物は着色している。	糞便が着色し ている。	小腸崩壊性	13.3
110~125	同上	同上	同上	18.1
155~160	錠剤の形状を留めては いるものの水分を含み 粘土状になりつつある。	同上	大腸崩壊性	21.7
200~210	錠剤の形状を留めてい る。指で強く押すと壊 れる。	同上	同上	28.1
285~295	錠剤は投与時のままの 形状を留めている。指 で強く押しても壊れな い。	錠剤の形状は 投与時のまま で糞便の着色 は認められな い。	未崩壊	45.6

(5)

特開平4-368321

8

表 2

厚さ (μm)	小腸パイパス 内容物中の状態	小腸から大腸 を経た内容物 (糞)中の状態	コーティング 評価	コーティング による重量増 加(%)
60~80	錠剤の形状を留めず 内容物は着色している。	糞便が着色し ている。	小腸崩壊性	17.0
85~100	同上	同上	同上	22.1
125~130	同上	同上	同上	30.8
260~265	水分を多量に含み粘土 状となり、錠剤の形状 は崩れかけている。	同上	同上	61.2
300~310	同上	同上	同上	73.5

比較例

【0025】

【発明の効果】本発明のコーティング剤で被覆した製剤は、コーティング量（コーティング層の厚さ）を適宜調整することにより、薬物の小腸での吸収、分解がほとん

どなく、大腸へ高濃度で特異的に送達することができる。従って、薬剤の投与量を減少させることができ、また副作用の少ない生物学的利用率の改善された製剤を提供できる。